



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Reflexión

Fibrinógeno y hemorragia posparto. ¿Asociación o causalidad?☆



David A. Rincón-Valenzuela^{a,b,*}, Juan Carlos Bocanegra^b y Jennifer Guevara^b

^a Unidad de Anestesiología e Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Outcomes Research Consortium, Bogotá D. C., Colombia

^b Departamento de Anestesiología, Clínica Universitaria Colombia (Colsanitas), Bogotá D. C., Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de noviembre de 2015

Aceptado el 10 de febrero de 2017

On-line el 6 de abril de 2017

Palabras clave:

Hemorragia posparto

Fibrinógeno

Causalidad

Asociación

Choque hemorrágico

R E S U M E N

La hemorragia posparto (HPP) es la primera causa de muerte materna en el mundo, siendo responsable de una de cuatro muertes maternas. A pesar de los esfuerzos en políticas de salud pública, la incidencia de la HPP masiva ha aumentado en los últimos años incluso en países del primer mundo. En Colombia, la HPP es la segunda causa de muerte materna. Múltiples estudios observacionales han proporcionado evidencia sobre la asociación entre la concentración plasmática de fibrinógeno y la severidad de la HPP, por lo que se ha planteado el uso sistemático de concentrados de fibrinógeno como medida profiláctica o terapéutica en pacientes con hemorragia obstétrica. Sin embargo, la relación estadística demostrada en este tipo de estudios no necesariamente se debe interpretar como una relación causa-efecto. Tradicionalmente, se han usado los criterios postulados por Sir Arthur Bradford Hill para establecer una relación causal, a la luz de los cuales la manera más pragmática para evaluar una eventual relación causal sea a través de un experimento aleatorizado controlado con placebo. Los experimentos de este tipo disponibles a la fecha poseen deficiencias metodológicas o se ha criticado su validez interna. Por lo pronto, la relación estadística (asociación) entre los niveles bajos de fibrinógeno y la HPP no se puede interpretar como una certeza de relación causa-efecto y el uso de concentrados de fibrinógeno solo estará justificado en el contexto de nuevos experimentos clínicos.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

☆ Las opiniones expresadas en este artículo son responsabilidad de los autores y no representan necesariamente la posición oficial de las instituciones donde laboran.

* Autor para correspondencia. Clínica Universitaria Colombia (Colsanitas). Cll. 23B No. 66-46 Consultorio 403, 111321 Bogotá, Colombia. Correo electrónico: darinconv@unal.edu.co (D.A. Rincón-Valenzuela).

Fibrinogen and postpartum hemorrhage. Association or causality?

A B S T R A C T

Keywords:

Postpartum hemorrhage
Fibrinogen
Causality
Association
Hemorrhagic shock

Postpartum hemorrhage (PPH) is the leading cause of maternal death worldwide, accounting for one in four maternal deaths. Despite efforts in public health policy, the incidence of massive PPH has increased in recent years even in first world countries. In Colombia, PPH is the second leading cause of maternal death. Multiple observational studies have provided evidence about the association between the concentration levels of fibrinogen in blood plasma and the severity of PPH, proposing the systematic use of fibrinogen concentrates as a prophylactic or therapeutic measure in patients with obstetric hemorrhage. However, the statistical relationship demonstrated in such studies should not necessarily be interpreted as a cause-effect relationship. Traditionally, we have used the criteria postulated by Sir Arthur Bradford Hill to establish a causal relationship. Therefore, the most pragmatic way to evaluate a possible causal relationship is through a randomized placebo-controlled experiment. Experiments of this kind available to date have methodological deficiencies or have been criticized for internal validity. As a result, the statistical relationship (association) between low levels of fibrinogen and PPH cannot be certainly interpreted as a cause-effect relationship and the use of fibrinogen concentrates may only be justified in the context of new clinical trials.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La hemorragia posparto (HPP) es la primera causa de muerte materna en el mundo (definida como la muerte de la madre durante la gestación, el parto o durante los primeros 42 días después del nacimiento)¹. Aunque la incidencia de HPP es variable, se estima que es la causa de una de cada cuatro muertes maternas². A pesar de los esfuerzos en políticas de salud pública, la incidencia de HPP masiva ha aumentado en los últimos 10 años en países como el Reino Unido y Estados Unidos, sin evidencia de mejoría en desenlaces³⁻⁵.

La HPP, junto a los trastornos hipertensivos del embarazo y la sepsis materna, son la causa de más de la mitad de las muertes maternas en el mundo⁶. La inmensa mayoría de las muertes se producen en el posparto inmediato, en países con ingresos per cápita medios o bajos⁷. En Colombia, la HPP es la segunda causa de muerte materna después de los trastornos hipertensivos del embarazo, aunque en el departamento de Antioquia es la primera causa de muerte en pacientes obstétricas². En una cohorte estudiada retrospectivamente entre 2006 y 2011 la HPP fue la primera causa de muerte en pacientes obstétricas admitidas a la unidad de cuidados intensivos⁸.

En Colombia, análisis regionales sobre muertes por HPP han identificado algunos aspectos que son susceptibles de impactar favorablemente la incidencia de mortalidad materna debida a HPP, por ejemplo, la implementación del manejo activo del alumbramiento, un diagnóstico temprano y un tratamiento intensivo del shock y la reanimación⁹. Los guías de «código rojo» han surgido como herramientas que permiten planear un tratamiento organizado, sistemático, oportuno y pertinente de la hemorragia obstétrica^{2,10}. Aunque se han hecho esfuerzos para la implementación de estas guías unificadas de manejo que involucran obstetras, enfermeras y anestesiólogos, entre otros, se han identificado problemas relacionados con la apropiación del conocimiento del «código

rojo», lo que posiblemente interfiere con su implementación efectiva¹¹.

Recientemente, en la *Revista Colombiana de Anestesiología*, García Velásquez et al.¹² reportaron los resultados de un estudio observacional realizado en 79 pacientes con diagnóstico de HPP severa en el que encontraron que la concentración de fibrinógeno al inicio del sangrado está asociada a la severidad y a la morbilidad producida por el sangrado.

El fibrinógeno es una glucoproteína de la coagulación que interviene en la hemostasia primaria (induce la activación y la agregación plaquetaria uniéndose a los receptores IIb/IIIa en la superficie de las plaquetas) y secundaria (mediante la polimerización de la fibrina inducida por la trombina)¹³. La concentración de fibrinógeno es mayor en gestantes respecto a mujeres no gestantes. Estas concentraciones aumentan progresivamente durante el embarazo, llegando a su máximo nivel en el tercer trimestre¹⁴. Los cambios en la concentración de fibrinógeno durante el embarazo se producen probablemente por el aumento en la concentración sanguínea de estrógenos¹³. En el posparto, la concentración de fibrinógeno disminuye después del alumbramiento, y puede persistir baja durante el puerperio inmediato¹⁵. Aunque la razón de la disminución de la concentración del fibrinógeno después del nacimiento no está completamente esclarecida, se ha postulado que después del parto se produce un aumento en los depósitos intravasculares de fibrina, lo que aumenta el consumo de fibrinógeno¹⁶. Este mecanismo también podría explicar el aumento observado de tromboembolismo venoso en el puerperio¹⁷. Por otra parte, se ha propuesto que el aumento patológico de la fibrinogenólisis y la fibrinólisis puede disminuir los niveles de fibrinógeno y contribuir a la HPP. Por esta razón se ha propuesto que el ácido tranexámico (un derivado sintético de la lisina) mediante su acción antifibrinolítica puede disminuir el riesgo de HPP^{13,18,19}.

Anteriormente se había considerado que una concentración plasmática de fibrinógeno <100 mg/dl es un umbral adecuado para iniciar su reposición, que en muchas ocasiones se hace mediante la transfusión de plasma congelado fresco (PCF) que tiene una concentración aproximada de fibrinógeno de 200 mg/dl o de crioprecipitado que puede alcanzar hasta 400 mg por unidad¹³. Estudios recientes han sugerido que la concentración límite de fibrinógeno para mantener una adecuada hemostasia es de 200 mg/dl²⁰. Este valor umbral de fibrinógeno plasmático coincide con el encontrado por García-Velásquez et al. en su estudio¹². Algunos autores han manifestado reparos al uso de PCF y crioprecipitado para la reposición de fibrinógeno, dadas las posibilidades de sobrecarga circulatoria, de reacciones inmunitarias o de transmisión de infecciones²¹. Esto ha llevado al uso difundido de concentrados de fibrinógeno²².

Además del estudio de García-Velásquez et al.¹², otras investigaciones han proporcionado evidencia sobre la asociación entre la concentración plasmática de fibrinógeno y la severidad de la HPP^{16,23-28}. Aunque García-Velásquez y colaboradores plantean una discusión juiciosa y conservadora respecto al uso de la concentración de fibrinógeno como una medida útil para cuantificar el impacto de la HPP, los resultados de este tipo de estudios observacionales han llevado de manera natural a otros autores a plantear que la administración suplementaria de fibrinógeno puede ser una medida terapéutica para la prevención de la HPP^{21,29,30}. Sin embargo, la relación estadística demostrada entre la concentración de fibrinógeno plasmático y los desenlaces clínicos en pacientes con HPP no necesariamente se debe interpretar como una relación causa-efecto^{31,32}.

Tradicionalmente se han usado los criterios postulados en 1965 por Sir Austin Bradford Hill para establecer una relación causal: fuerza de asociación, temporalidad, consistencia, plausibilidad teórica, coherencia, especificidad, relación dosis-respuesta, evidencia experimental y analogía^{33,34}. A la luz de estos criterios, es posible que la manera más pragmática para evaluar una eventual relación causal entre la concentración de fibrinógeno y la HPP sea a través de las conclusiones de un experimento aleatorizado controlado con placebo, en el que la intervención terapéutica sea la administración de un concentrado de fibrinógeno. En una revisión sistemática, en la que se incluyeron 6 estudios experimentales en los que se estudió un total de 248 pacientes no obstétricas, se encontró que la administración de concentrado de fibrinógeno disminuye la necesidad de transfusión alogénica, aunque todos los estudios analizados tenían deficiencias metodológicas³⁵. El primer estudio experimental realizado en pacientes obstétricas en el que se ha estudiado el uso de concentrado de fibrinógeno para disminuir la necesidad de transfusión alogénica en pacientes con HPP fue el FIB-PPH Trial³⁶. En este experimento controlado con placebo se aleatorizaron 249 paciente obstétricas con HPP severa (pérdida sanguínea promedio cercana a 1.500 ml antes de la inclusión al estudio) a recibir 2 g de fibrinógeno o solución salina como control. La necesidad de transfusión desde la inclusión al estudio y hasta 42 días del puerperio fue del 20,3% en el grupo de pacientes que recibió fibrinógeno y del 21,5% en las pacientes que recibieron placebo (riesgo relativo 0,95, intervalo de confianza del 95% de 0,58 a 1,54)³⁷. A pesar de

la metodología experimental de este estudio, se han lanzado críticas a la validez externa de sus hallazgos debido a la posibilidad de que la población más relevante haya sido excluida, ya que la mayoría de pacientes incluidas en el estudio no tenían hipofibrinogenemia, y también por la dosis usada, que apenas logró un aumento marginal en los niveles plasmáticos de fibrinógeno³⁸.

A la luz de la evidencia acumulada en estudios experimentales, no se puede establecer (ni descartar) aún la relación causa-efecto entre la concentración de fibrinógeno en plasma y la incidencia o severidad de la HPP. Por lo pronto, se puede teorizar que los niveles de fibrinógeno en sangre podrían disminuirse como consecuencia de la severidad del sangrado, y como tal podrían representar una medida objetiva para medir la magnitud del sangrado. Esta utilidad sería muy interesante y prometedora, tal y como lo plantean García-Velásquez et al.¹² en la discusión de su estudio, considerando la inexactitud de la estimación visual del sangrado^{39,40} y la pobre correlación entre la pérdida sanguínea y los signos clínicos⁴¹.

En conclusión, la relación estadística (asociación) entre los niveles bajos de fibrinógeno y la HPP no se puede interpretar como una certeza de relación causa-efecto en la que la conclusión natural sería el uso difundido y sistemático de los concentrados de fibrinógeno como una medida profiláctica o terapéutica en pacientes con hemorragia obstétrica. Posiblemente el uso de este tipo de intervenciones solo estaría justificado en el contexto de nuevos experimentos clínicos⁴².

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno conocido.

REFERENCIAS

1. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: A systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet*. 2010;375:1609-23.
2. Vélez-Álvarez GA, Agudelo-Jaramillo B, Gómez-Dávila JG, Zuleta-Tobón JJ. Código rojo: guía para el manejo de la hemorragia obstétrica. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2009;60:34-48.
3. Lennox C, Marr L. Scottish confidential audit of severe maternal morbidity, 9th annual report (data from 2011). *Healthcare Improvement Scotland*; 2013.
4. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:449.e1-7.
5. Lutonski JE, Byrne BM, Devane D, Greene RA. Increasing trends in atonic postpartum haemorrhage in Ireland: An 11-year population-based cohort study. *BJOG*. 2012;119:306-14.
6. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014;2:e323-33.

7. Ronsmans C, Graham WJ. Maternal mortality: Who, when, where, and why. *Lancet*. 2006;368:1189-200.
8. Rojas-Suarez J, Paternina-Caicedo AJ, Miranda J, Mendoza R, Dueñas-Castel C, Bourjeily G. Comparison of severity-of-illness scores in critically ill obstetric patients: A 6-year retrospective cohort. *Crit Care Med*. 2014;42:1047-54.
9. Vélez-Alvarez GA, Gómez-Dávila JG, Zuleta-Tobón JJ. Analysing maternal deaths caused by haemorrhage in the department of Antioquia, Colombia, from 2004 to 2005. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2006;57:147-55.
10. Gómez-Dávila JG, Osorio-Castaño JH, Vélez-Álvarez GA, Zuleta-Tobón JJ, Londoño-Cardona JG, Velásquez-Penagos JA, et al. Guía de práctica clínica para la prevención y el manejo de la hemorragia posparto y complicaciones del choque hemorrágico. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2013;64:425-52.
11. García A, Navarro JR, Eslava-Schmalbach J. Encuesta sobre código rojo en cinco instituciones de salud de Bogotá. *Rev Colomb Anestesiología*. 2010;38:51-65.
12. García Velásquez V, González Agudelo M, Cardona Ospina A, Ardila Castellanos R. Association between fibrinogen levels and the severity of postpartum haemorrhage. *Colomb J Anesthesiol*. 2015;43:136-41.
13. Butwick AJ. Postpartum hemorrhage and low fibrinogen levels: The past, present and future. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22:87-91.
14. Uchikova EH, Ledjev II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;119:185-8.
15. Hahn L, Korsan-Bengtson K. The coagulation system during caesarean section. Coagulation, fibrinolysis and hormonal levels in peripheral and uterine venous blood during caesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1975;54:49-55.
16. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2007;5:266-73.
17. Guimicheva B, Czuprynska J, Arya R. The prevention of pregnancy-related venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2015;168:163-74.
18. Roberts I. Post partum haemorrhage and the WOMAN Trial. *Rev Colomb Anestesiología*. 2010;38:314-7.
19. Shakur H, Elbourne D, Gülmezoglu M, Alfrevic Z, Ronsmans C, Allen E, et al. The WOMAN Trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial): Tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage: An international randomised, double blind placebo controlled trial. *Trials*. 2010;11:40.
20. Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, Rahe-Meyer N, Levy JH, Tanaka KA. Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: An in vitro model. *Br J Anaesth*. 2009;102:793-9.
21. Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, Sniecinski RM. Fibrinogen and hemostasis: A primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg*. 2012;114:261-74.
22. Fenger-Eriksen C, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate—a potential universal hemostatic agent. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9:1325-33.
23. Huisoud C, Carrabin N, Audibert F, Levrat A, Massignon D, Berland M, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thrombelastometry. *BJOG*. 2009;116:1097-102.
24. de Lloyd L, Bovington R, Kaye A, Collis RE, Rayment R, Sanders J, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20:135-41.
25. Gayat E, Resche-Rigon M, Morel O, Rossignol M, Mantz J, Nicolas-Robin A, et al. Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study. *Intensive Care Med*. 2011;37:1816-25.
26. Cortet M, Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, et al. Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: Secondary analysis of a prospective trial. *Br J Anaesth*. 2012;108:984-9.
27. Poujade O, Zappa M, Letendre I, Ceccaldi PF, Vilgrain V, Luton D. Predictive factors for failure of pelvic arterial embolization for postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;117:119-23.
28. Shibata Y, Shigemi D, Ito M, Terada K, Nakanishi K, Kato M, et al. Association between fibrinogen levels and severity of postpartum hemorrhage in singleton vaginal deliveries at a Japanese perinatal center. *J Nippon Med Sch*. 2014;81:94-6.
29. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: A review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion*. 2014;54:1389-405.
30. Guasch E, Alsina E, Díez J, Ruiz R, Gilsanz F. Hemorragia obstétrica: estudio observacional sobre 21.726 partos en 28 meses. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2009;56:139-46.
31. Doyle BC. Association does not prove causality. *Emerg Med J*. 2006;23:490.
32. Rosenberg EI, Bass PF, Davidson RA. Arriving at correct conclusions: The importance of association, causality, and clinical significance. *South Med J*. 2012;105:161-6.
33. Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
34. Marshall T. Bradford-Hill Criteria provide the way ahead for controversial theory. *Int J Surg*. 2005;3:287-8.
35. Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, Stensballe J, Wetterslev J, Møller AM, et al. Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;8:CD008864.
36. Wikkelsø AJ, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, Ekelund K, et al. The FIB-PPH trial: Fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2012;13:110.
37. Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, Stensballe J, Langhoff-Roos J, Albrechtsen C, et al. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: Randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2015;114:623-33.
38. Ickx B, Samama CM. Fibrinogen concentrates for post-partum haemorrhage? Do not miss the most relevant population! *Br J Anaesth*. 2015;114:548-50.
39. De la Peña Silva AJ, Pérez Delgado R, Yepes Barreto I, de la Peña Martínez M. ¿Es útil la estimación visual en la determinación de la magnitud de la hemorragia perioperatoria?: un estudio de concordancia en anestesiólogos de hospitales de mediana y alta complejidad en Cartagena, Colombia. *Rev Colomb Anestesiología*. 2014;42:247-54.
40. Rubio-Romero JA, Gaitán-Duarte HG, Rodríguez-Malagón N. Concordancia entre la estimación visual y la medición del volumen recolectado en una bolsa del sangrado intraparto en mujeres con parto normal en Bogotá, Colombia, 2006. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2008;59:92-102.
41. Pacagnella RC, Souza JP, Durocher J, Perel P, Blum J, Winikoff B, et al. A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs. *PLoS One*. 2013;8:e57594.
42. Aawar N, Alikhan R, Bruynseels D, Cannings-John R, Collis R, Dick J, et al. Fibrinogen concentrate versus placebo for treatment of postpartum haemorrhage: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:169.